

PCTWELTOrganisation FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

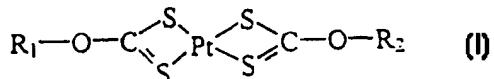
(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/10543
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. März 2000 (02.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/02656		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. August 1999 (25.08.99)		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 198 38 547.1 25. August 1998 (25.08.98) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE). RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 305, D-69120 Heidelberg (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): AMTMANN, Eberhard [DE/DE]; Mozartstrasse 29, D-69121 Heidelberg (DE). SCHILLING, Gerhard [DE/DE]; Domhofgasse 1, D-68526 Ladenburg (DE).			
(74) Anwalt: SCHÜSSLER, Andrea; Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).			

(54) Title: MEDICAMENT CONTAINING PLATINUM COMPLEX COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ENTHALTEND PLATINKOMPLEXVERBINDUNGEN SOWIE DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract

The invention relates to a medicament comprising a content of at least one compound of general formula (I), wherein R₁ and R₂, independent of one another, represent a straight or branched alkyl radical with 1 to 30 carbon atoms, a straight or branched alkenyl radical with 2 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkyl radical with 3 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkenyl radical with 4 to 30 carbon atoms, or a monocyclic or polycyclic aromatic radical with 6 to 30 carbon atoms, whereby these radicals can be optionally substituted by one or more substituents. The invention also relates to the use of the medicaments for immunosuppressive therapy and non-invasive tumor therapy.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der Arzneimittel zur immunsuppressiven Therapie und zur nicht-invasiven Tumortherapie.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Arzneimittel enthaltend Platinkomplexverbindungen sowie deren Verwendung

Die Erfindung betrifft Platinkomplexe enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung zur Therapie von Tumorerkrankungen.

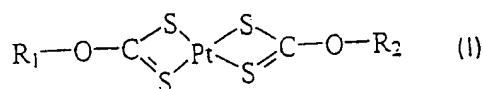
Gegenwärtig werden Krebserkrankungen meist vor und/oder nach einer Operation mit einer medikamentösen Therapie oder Radiotherapie behandelt. Bei der medikamentösen Tumortherapie, der Chemotherapie, werden Verbindungen eingesetzt, bei denen das Krebswachstum auf verschiedene Weise beeinflußt wird. Bei der Chemotherapie kommt es aber oft zu schweren, für den Patienten unangenehmen Nebenwirkungen, wie z.B. Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schädigung des Knochenmarks und der weißen Blutkörperchen. Dies gilt insbesondere für die bisher eingesetzten Platinverbindungen, wie Cisplatin oder Carboplatin. Oft kommt es auch zu mehr oder weniger schweren Sekundärinfektionen. Ferner sprechen nicht alle Tumorarten auf eine Chemotherapie an, z.B. das Nierenzellkarzinom oder Tumore des Magen-Darm-Trakts.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein wirksames Medikament zur Behandlung von Krebserkrankungen bereitzustellen. Das Medikament soll in geringer Dosierung wirksam sein, für gesunde Zellen möglichst wenig toxisch sein und wenig Nebenwirkungen besitzen. Ferner soll sich das Medikament auch für die regionale Chemotherapie eignen und ambulant verabreicht werden können. Außerdem soll das Medikament auch das Rückfallrisiko senken. Ferner soll das

Medikament ohne Wirkungsverlust längere Zeit gelagert werden können.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Komplexe aus Platin und Xanthogenat stabile Verbindungen mit einer ausgezeichneten antitumoralen Wirkung ergeben.

Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die Platinkomplexe der allgemeinen Formel (I)



enthalten,

worin R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polyzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können.

R_1 und R_2 können gleich oder verschieden sein.

Bevorzugt sind R_1 und R_2 gerade C_{1-14} -Alkylreste oder C_{3-14} -Cycloalkylreste.
Besonders bevorzugt stehen R_1 und R_2 für CH_3CH_2 .

Es kann jeder beliebige gerade oder verzweigte C₁₋₃₀-Alkylrest verwendet werden.

Beispiele hierfür sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, n-Butyl-, n-Hexyl-, 2-Methylpentyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, n-Heptyl-, 2-Methylhexyl-, 2,2-Dimethylpentyl-, 3,3-Dimethylpentyl-, 3-Ethylpentyl-, n-Octyl-, 2,2-Dimethylhexyl-, 3,3-Dimethylhexyl-, 3-Methyl-3-ethylpentylgruppen. Bevorzugt sind wegen der besseren Löslichkeit kurze Alkylketten, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Isopropyl-.

Es kann jeder beliebige gerade oder verzweigte C₂₋₃₀-Alkenylrest verwendet werden. Beispiele hierfür sind Vinyl-, Propenyl-, Isopropenyl-, Allyl-, 2-Methylallyl-, Butenyl- oder Isobutetyl-, Hexenyl- oder Isohexenyl-, heptenyl- oder Isoheptenyl-, Octenyl- oder Isooctenylgruppen. Bevorzugt sind Vinyl-, Propenyl- und Isopropenyl-.

Der Cycloalkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen kann jeder beliebige Cycloalkylrest sein. Beispiele hierfür sind eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- oder Cyclodecylgruppen. Bevorzugt sind Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexyl-.

Der Cycloalkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen kann jeder beliebige Cycloalkenylrest sein. Beispiele hierfür sind eine Cyclobutenyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexenyl-, Cycloheptenyl-, Cyclooctenyl-, Cyclononenyl- oder Cyclodecenylgruppen. Bevorzugt sind Cyclobutenyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexenyl. Beispiele für polyzyklische Alkyl- bzw. Alkenylreste umfassen Norbornan, Adamantan oder Benzvalen.

R₁ und R₂ können ferner beliebige mono- oder polycyclische C6-30- Arylreste sein. Beispiele hierfür sind ein carbocyclischer, monocyclischer Rest, beispielsweise die Phenylgruppe, ein heterocyclischer, monocyclischer Rest, beispielsweise die Gruppen Thienyl, Furyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Furazannyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl, Pyrazolinyl, Thiazolinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, sowie die Positions isomeren des oder der Heteroatome, die diese Gruppen umfassen können, ein Rest bestehend aus carbocyclischen kondensierten Ringen, beispielsweise die Naphthylgruppe oder die Phenanthrenylgruppe, ein Rest bestehend aus kondensierten heterocyclischen Ringen, beispielsweise Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Naphtho[2,3-b]thienyl, Thianthrenyl, Isobenzofuranyl, Chromenyl, Xanthenyl, Phenoxythiinyl, Indolizinyl, Isoindolyl, 3H-Indolyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, Chinolizinyl, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalzinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinoliny, Pteridinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxyazinyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Imidazopyridyl, Imidazopyridmidinyl oder auch die kondensierten polycyclischen Systeme bestehend aus heterocyclischen Monozyklen, wie beispielsweise vorstehend definiert, wie beispielsweise Furo[2,3-b]pyrrol oder Thieno[2,3-b]furan, und insbesondere die Phenyl-, Furylgruppen, wie 2-Furyl, Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyridyl, wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrimidinyl, wie Pyridmid-2-yl, Thiazolyl, wie Thiazol-2-yl, Thiazolinyl, wie Thiazolin-2-yl, Triazolyl, wie Triazolyl-2-yl, Tetrazolyl, wie Tetrazol-2-yl, Benzimidazolyl, wie Benzimidazol-2-yl, Benzothiazolyl, Benzothiazol-2-yl, Purinyl, wie Purin-7-yl, oder Chinolyl, wie 4-Chinolyl.

Vorzugsweise vorhandene Substituenten der verschiedenen vorstehend angege-

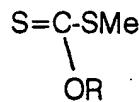
benen Reste können aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

- Halogen: Fluor, Chlor, Brom, Iod,
- Amino, Alkylamino, Dimethylamino oder Ethylamino, Dialkylamino, wie Dimethylamino, Diethylamino, Methylethylamino, wobei jeder dieser Dialkylaminoreste gegebenenfalls in Oxidform vorliegt,
- Aminoalkyl, wie Aminomethyl oder Aminoethyl,
- Dialkylaminoalkyl, wie Dimethylaminomethyl oder -ethyl,
- Dialkylaminoalkyloxy, wie Dimethylaminoethyloxy,
- Hydroxyl,
- freie, veresterte Carboxylgruppe, wie Alkoxycarbonyl, beispielsweise Methoxy-carbonyl oder Ethoxycarbonyl, oder in ein Salz, beispielsweise durch ein Natrium- oder Kaliumatom überführt,
- Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituiert, beispielsweise durch Fluor, wie Trifluormethyl,
- Oxo, Cyano, Nitro, Formyl,
- Acyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl,
- Acyloxy, wie Acetoxy oder ein Rest der Formel:
$$-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$$
, worin $n = 1$ bis 5,
- Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy,
- Alkylthio, wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio,
- Carbamoyl,
- Alkenyl, wie Vinyl, Propenyl,
- Alkinyl, wie Ethinyl, Propinyl und
- Aryl, wie Phenyl, Furyl, Thienyl.

Als Beispiele für derartige substituierte Reste können ein durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituierter Alkylrest, wie die Trifluormethyl-, Trifluorbutyl-, Pentafluorpropyl-, Pentafluorbutyl-, Pentafluorpentyl-, Heptafluorbutyl- oder Nonafluorbutylgruppe oder 2-Chlorethyl- genannt werden.

Verbindungen der obigen Formel (I) lassen sich insgesamt mit dem Begriff "Thioplatin-Verbindungen" beschreiben.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel (I) durch ein Verfahren hergestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise eine Ligandenaustauschreaktion aus einem Platinkomplex, wie z.B. Cischlorodiamminplatin(II), mit dem entsprechenden Xanthogenat vornimmt. Dies ist beispielsweise ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel



worin Me für ein Alkali- oder Erdalkalimetall steht, und R die für R₁ und R₂ angegebene Definition besitzt, mit einem Platinkomplex, wie cis-Dichlorodiamminplatin(II), umsetzt und den erhaltenen neuen Platinkomplex isoliert.

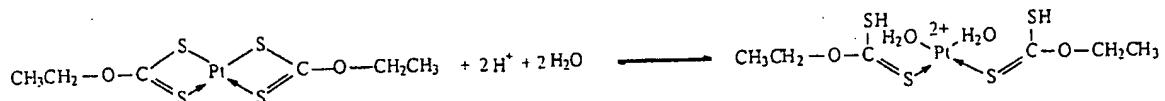
Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, wie z.B. Hodentumore, Ovarial-, Blasen-, Kolon-Prostatakarzinome, klein- und nicht kleinzellige Bronchialkarzinome, Karzinome des

Kopf- und des Halsbereichs, Karzinome des Thorax- und Abdomenbereichs, Zervix- und Endometriumkarzinome, Sarkome und Melanome sowie Leukämien. Bevorzugt ist die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms oder Kolorektalkarzinoms. Die Therapie kann auch als Begleittherapie zu einer Radiotherapie oder vor bzw. nach einem chirurgischen Eingriff erfolgen.

Die Verbindungen der Formel (I) sind gut verträglich. Der L_{50} -Wert ist um den Faktor 3 niedriger als für das in der Tumortherapie bekannte Cis-Platin. Bei einer Dosierung, die gute antitumorale Wirkungen hat, treten kaum Nebenwirkungen auf. Insbesondere ist bei den Thioplatin-Verbindungen die für Cis-Platin bekannte und gefürchtete Nephrotoxizität bisher in dieser Weise nicht aufgetreten. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist, daß sie ein breites Wirkpektrum gegen verschiedenste Tumoren haben und insbesondere auch gegen Tumoren wirken, die bisher einer Therapie mit Platinverbindungen (z.B. Cisplatin) widerstanden. Thioplatin eignet sich insbesondere für solide Tumoren.

Ein weiterer Vorteil ist, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine höhere Wirksamkeit im leicht sauren als im alkalischen pH-Wertbereich haben, da viele Tumorgewebe ein eher saures Milieu aufweisen. Von den Erfindern wurden Untersuchungen an Bis[O-ethyldithiocarbonato]platinum (II), einem Platin-Koordinationskomplex gemäß Formel (I) in dem Platin mit Schwefelatomen komplexiert ist, durchgeführt. Nach Protonierung öffnen sich zwei Schwefelligationen reversibel (so daß ein "Aqua-Komplex" gebildet wird), welche eine Vernetzung von DNA initiieren können. Nach Erhöhen des pH-Wertes dissoziieren die Protonen von den Schwefelatomem und das inerte Molekül wird

wieder hergestellt. Es wird dafür folgende pH-abhängige Reaktionsgleichung aufgestellt:



Aus dieser Gleichung ist ersichtlich, daß eine Verschiebung des pH-Wertes ins (leicht) Saure aus dem "Prodrug" gemäß Formel (I) die Entstehung der eigentlich reaktiven Verbindung bewirkt. Dieses Konzept wird durch die Beispiele bestätigt.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. oral, parenteral, kutan, subkutan, intravenös, intramuskulär, rektal oder intratumoral. Bevorzugt ist die intravenöse oder intratumorale Verabreichung, d.h. die Verabreichung in bestimmte erkrankte Organe oder Körperregionen. Das Arzneimittel wird einem Patienten über einen vom Arzt zu bestimmenden Zeitraum verabreicht. Das Arzneimittel kann sowohl Menschen als auch Säugern verabreicht werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindung wird vom Arzt anhand der patientenspezifischen Parameter wie z.B. Alter, Gewicht, Geschlecht, Schwere der Erkrankung, etc. bestimmt. Bevorzugt beträgt die Dosierung zwischen 0,001 und 1000 mg/kg Körergewicht.

Entsprechend der Art der Verabreichung wird das Arzneimittel in geeigneter Weise formuliert, z.B. in Form von einfachen oder dragierten Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Pulver zur Rekonstitution vor Gebrauch, Granulaten, Suppositorien, Ovula, Injektionspräparaten, Infusionslösungen, Pomaden, Cremes, Gels, Mikrosphären, Implantaten, die nach üblichen galenischen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls zusammen mit weiteren Wirkstoffen und mit in pharmazeutischen Zusammensetzungen üblichen Exzipienten formuliert werden, z.B. je nach herzustellendem Präparat Talk, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Kakaobutter, wäßrige und nichtwäßrige Träger, Fettkörper mit tierischem oder pflanzlichem Ursprung, Paraffinderivate, Glykole (insbesondere Polyethylenglykol), verschiedene Weichmacher, Dispergiermittel oder Emulgatoren, Konservierungsstoffe.

Zur Herstellung flüssiger Präparate können Additive wie Natriumchloridlösung, Ethanol, Sorbit, Glycerin, Olivenöl, Mandelöl, Propylenglycol oder Ethylen glycol verwendet werden.

Bevorzugt werden Infusions- oder Injektionslösungen hergestellt. Diese sind bevorzugt wäßrige Lösungen oder Suspensionen, wobei es möglich ist, diese vor Gebrauch herzustellen, beispielsweise aus lyophilisierten Präparaten, die den Wirkstoff alleine oder zusammen mit einem Träger, wie Mannit, Lactose, Glucose, Albumin und dergleichen, enthalten. Die gebrauchsfertigen Lösungen werden sterilisiert und gegebenenfalls mit Hilfsmitteln vermischt, beispielsweise mit Konser-

vierungsstoffen, Stabilisatoren, Emulgatoren, Lösungsvermittlern, Puffern und/oder Salzen zur Regulierung des osmotischen Drucks. Die Sterilisierung kann durch Sterilfiltration durch Filter mit einer kleinen Porengröße erzielt werden, wonach die Zusammensetzung gegebenenfalls lyophilisiert werden kann. Geringe Mengen an Antibiotika können auch zugesetzt werden, um die Beibehaltung der Sterilität zu unterstützen.

Vorteilhaft ist die Bereitstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels in einer Dosis-Einheits-Form zur Verabreichung an einen Säuger, der eine Antikrebsbehandlung benötigt.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel bzw. pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine therapeutisch wirksame Menge des aktiven Inhaltsstoffs (erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I)) zusammen mit organischen oder anorganischen inerten festen oder flüssigen pharmazeutisch verträglichen Trägern bzw. Verdünnungsmitteln, die für die beabsichtigte Verabreichung geeignet sind, und die mit den aktiven Inhaltsstoffen nicht nachteilig wechselwirken, enthalten.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Produktion einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Verbindung gemäß Formel (I) mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger vermischt wird.

Unter den erfindungsgemäßen Medikamenten können insbesondere die im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen und ganz besonders die Verbindungen, bei denen in der obigen Formel (I) R1 und/oder R2, die gleich oder

verschieden sein können, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe ist, genannt werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bzw. pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen als Wirkstoff mindestens einen wie vorstehend definierten Wirkstoff. Gegebenenfalls können noch weitere pharmazeutische Wirkstoffe in die Zusammensetzung aufgenommen werden, wie z.B. Immunsuppressiva, z.B. Cyclosporin, Rapamycin, 15-Desoxyspergualin, OKT3, Azathioprin; Zytokine (z.B. TNF), Interferon etc. Ferner kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung zusätzlich ein Steroid oder weitere Zytostatika (z.B. Cisplatin, Methotrexat, Aminopterin, Dacarbazin, Nitrosoharnstoffverbindungen, Fluoruracil, Bleomycin, Daunomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Mithramycin, Mitomycin C, etc.) enthalten.

Die Erfindung wird weiter anhand der Figur erläutert:

Fig. 1: Tumorregression bzw. -wachstum nach Behandlung eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bzw. Kontrolle

Fig. 2: Antitumorale Wirkung einer erfindungsgemäßen Verbindung auf ein menschliches Kolonkarzinom in der Nacktmaus

Fig. 3: pH-Wert abhängige Wirksamkeit von Zytostatika

Fig. 4: Anti-Tumor-Effekt von Thioplatin auf menschliche Xenotransplata

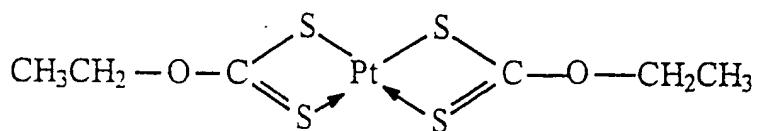
Fig. 5: Histopathologie von Niere und Dünndarm nach Thioplatin- und Cis-Platin-Behandlung

Die Erfindung wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Verfahren zur Herstellung von Diethylxanthogenat-platin(II)-Komplexen (Bis-[O-ethyldithiocarbonato]platinum (II))

1 mmol cis-Dichlorodiamminplatin(II) wurde in 600 ml destilliertem Wasser gelöst und unter Rühren mit 10 mmol Kaliummethylxanthogenat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur sechs Stunden lang gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus warmem Aceton wird das Produkt als gelbe Kristalle mit einer Reinheit von mehr als 98% in einer Ausbeute von 68% erhalten.



Beispiel 2

Es wird die folgende pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt:

Es wurden Injektionssuspensionen der folgenden Formulierung hergestellt:

- Verbindung von Beispiel 1 1 g
- Exzipiens (wässrige Dispersionslösung): Benzyl-alkohol, Polyethylenglykol 900, Carboxymethylcellulose (Natriumsalz), Natriumchlorid, Wasser für ein Injektionspräparat für eine Ampulle zu 1 ml

Am bevorzugtesten ist PEG bis auf eine 5%ige Lösung zuzugeben, um die Lösung damit zu stabilisieren.

Beispiel 3

Pharmakologische Untersuchung mit der Verbindung gemäß Beispiel 1

- a) Antitumorale Wirkung auf ein menschliches kleinzelliges Bronchialkarzinom in der Nacktmaus

Bronchialkarzinomzellen (SCLC) wurden sechs Wochen alten Nu/Nu-Mäusen, Stamm NMRI (5x10⁶ Zellen in 0,1 ml Kochsalzlösung) unter die Haut implantiert. Nach zwei Wochen hatten die Tumore eine Größe von etwa 8 mm erreicht. Dann wurden je fünf Tiere entweder mit 0,2 ml Kochsalzlösung/ 0,1%BSA/1% Aceton (Kontrollgruppe) oder mit 10 mg/kg Verbindung gemäß Beispiel 1 in Kochsalzlösung/1%BSA/1% Aceton (Behandlungsgruppe) i.v. behandelt. Das Tumorwachstum wurde täglich kontrolliert. Die Werte sind in der beigefügten Figur

1 dargestellt.

Man sieht deutlich, daß bei den mit der Verbindung gemäß Beispiel 1 behandelten Mäusen (Behandlungsgruppe) die Tumogröße abnahm, während in den Mäusen der Kontrollgruppe das Tumorwachstum stetig stieg.

b) Antitumorale Wirkung einer Verbindung gemäß Beispiel 1 auf ein menschliches Kolonkarzinom in der Nacktmaus

Kolonkarzinonzellen (SW707) wurden 6 Wochen alten Nu/Nu-Mäusen, Stamm NMRI (5×10^6 Zellen in Kochsalzlösung) unter die Haut implantiert. Nach 10 Tagen als die Tumoren eine Größe von ca. 10 mm erreicht hatten, wurden je sechs Tiere entweder mit 0,2 ml Kochsalzlösung/1% BSA/1% Aceton (Kontrollgruppe), mit 7,5 mg/kg Verbindung gemäß Beispiel 1 in Kochsalzlösung/1% BSA/1% Aceton i.v. (Behandlungsgruppe I) oder mit 10 mg/kg Cisplatin i.v. (Behandlungsgruppe II) behandelt. Das Tumorwachstum wurde täglich kontrolliert und in die in Fig. 2 gezeigte Graphik eingetragen.

Fig. 2 kann man entnehmen, daß das Tumorwachstum in der Behandlungsgruppe I gebremst wurde, während in der Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe II ein stetiges Tumorwachstum zu beobachten war. Daraus kann man sehen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Cisplatin weit überlegen sind und auch bei Tumoren eine Wirksamkeit entfalten, die bisher auf Platinverbindungen (Cisplatin) nicht ansprachen. Die Thioplatin-Verbindungen haben deshalb ein gegenüber bisherigen Zytostatika verbreiteres Wirkpektrum.

Beispiel 4**pH-Abhängigkeit der Wirksamkeit von Zytostatika**

Hela-Zellen wurden in Linbro-Platten ausgesät (10^5) und nach 6 Std. mit unterschiedlichen Konzentrationen von Cisplatin bzw. einer Verbindung gemäß Beispiel 1 in Basalmedium nach Eagle, das entweder 2,2 g (pH 7,4) oder 0,85 g (pH 6,8) Natriumbicarbonat und 10% fötales Kälberserum enthielt, für 24 Stunden bei 37°C in einer 5% CO₂-Atmosphäre inkubiert. Die Zahl der lebenden Zellen wurden nach Vitalfärbung mit Trypanblau in der Neubauer-Zählkammer bestimmt. Das Ergebnis ist in Fig. 3 zu sehen.

Überraschenderweise hat die Verbindung gemäß Beispiel 1 ein Wirkmaximum im leicht sauren Bereich, während das herkömmliche Zytostatikum Cisplatin im alkalischen Bereich besser wirkt. Da Tumorgewebe oft einen leicht sauren pH-Wert aufweist, ist klar, daß die Verbindung gemäß Beispiel 1 durch diese Eigenschaft eine höhere Wirksamkeit aufweist als herkömmliche Zytostatika.

Beispiel 5**pH-Abhängigkeit des Platin-Einbaus**

10^7 Hela-Zellen wurden in Petrischalen ausplattiert und 4 Stunden später wurden die Zellen mit einem Medium gefutttert, das entweder 2,2g/l (pH 7,4) oder 0,85 g/l

(pH 6,8) NaHCO₃ enthielt. Nach Einstellung auf eine 5%ige CO₂-Atmosphäre wurden Cis-Platin oder Thioplatin auf jeweils eine Endkonzentration von 33 µM eingestellt. 4 Stunden nach dem Zusatz von Platin wurden jeweils eine Schale jeder Behandlungsgruppe 5 mal mit 50 ml kaltem PBS gewaschen. Die Zellen wurden von den Platten geschabt und der Pt-Gehalt wurde durch die Neutronen-Aktivierungs-Methode gestimmt. Dazu wurden nach dem Gefriertrocknen die Proben und Platin-Standards für 30 Minuten mit Neutronen ($5 \times 10^{12} \text{ n cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$) bestrahlt. Eine Woche später wurde die γ -Strahlung von 158,4 keV und 208,2 keV bestimmt und die Platinkonzentration mit Hilfe von Standards bestimmt. Das Limit der Detektion war 2 ng.

An anderen Platten wurde 16 Stunden nach der Inkubation die DNA durch Phenol/Chloroform-Extraktion, gefolgt von einer Ethanol-Präzipitation, isoliert. Der Platin-Gehalt von jeweils 100 µg wurde wie vorbeschrieben mit der Neutronen-Aktivierungs-Methode bestimmt.

Behandlung	Platin-Gehalt Gesamt-Zellen (ng/10 ⁷ Zellen)	Platin-Gehalt DNA (ng/mg)
unbehandelt, pH 6,8	< 1	<10
unbehandelt, pH 7,4	< 1	<10
CisPt, pH 6,8	140	14,6
CisPt, pH 7,4	156	140

ThioPt, pH 6,8	4780	13870
ThioPt, pH 7,4	3680	1760

Aus den obigen Zahlen läßt sich entnehmen, daß nach der Inkubation mit Thioplatin bei einem leicht sauren pH-Wert von 6,8 eine fast 8-fach höhere Menge von Platin an DNA gebunden war als bei einer Inkubation bei pH 7,4. Mit Cis-Platin war der umgekehrte Effekt zu sehen, d.h. 10 mal mehr DNA wurde bei pH 7,4 an Cis-Platin gebunden als bei pH 6,8. Die Aufnahme von Platin durch die Zellen war pH-unabhängig. Jedoch war die Gesamtaufnahme 30-100 mal höher bei Verwendung von Thioplatin als bei Cisplatin.

Beispiel 6

Abhängigkeit der Cytotoxizität vom pH-Wert

Zellen wurden in Linbroschalen ausplattiert und 4 Stunden später wurden die Zellen mit einem Medium gefüttert, das entweder 2,2g/l (pH 7,4) oder 0,85 g/l (pH 6,8) NaHCO₃ enthielt. Nach Einstellung auf eine 5%ige CO₂-Atmosphäre wurden Cis-Platin oder Thioplatin auf jeweils Konzentrationen zwischen 5 und 150 µM zugegeben. Die Anzahl der lebenden Zellen wurde 24 Stunden später bestimmt und die IC₅₀- und IC₉₉-Werte aus den Dosis-Ansprechkurven berechnet (Standardabweichungen unter 10% in allen Fällen).

Zelllinie	Zelltyp	IC ₅₀ pH 6.8/7.4 cisplatin (µM)	IC ₉₉ pH 6.8/7.4 cisplatin (µM)	IC ₅₀ pH 6.8/7.4 thioplatin (µM)	IC ₉₉ pH 6.8/7.4 thioplatin (µM)
HeLa	menschl. Zervix-Krebs	86/25	111/54	5/51	16.3/55
H10	menschl. kleinzelliger Lungenkrebs	72/42	>150/90	5.1/15.4	13.2/30.8
SW707	menschl. Kolo-rectal-Krebs	9.6/< 4.8	90/38.4	3.7/13.2	7.5/26.4
CV1	Maus-Nierenkrebs	>150/>150	>150/>150	3.9/23	13.2/106
Capan2	menschl. Pancreas-Krebs	143/139	>150/>150	17.3/50.6	40.9/99
Dan-G	menschl. Pancreas-Krebs	45/36	78/72	15.4/52.8	20.9/64.5
Jurkat	menschl. T cell-Lymphoma	52.5/54	120/126	6.8/21.1	13.6/132
S180	Maus-Sarcoma	63/24	>150/114	16.5/63.8	37.5/>110

Aus der Tabelle sieht man, daß die Cytotoxizität bei fast allen Zelllinien für Thioplatin bei pH 6,8 viel besser war als bei pH 7,4, während bei Cisplatin die umgekehrten Ergebnisse erhalten wurden, d.h. bessere Wirksamkeit bei pH 7,4. In allen Fällen hatte Thioplatin eine 2-8 fach niedrigere IC₅₀ bei 6,8 als bei 7,4. Bei Cis-Platin war bei pH 6,8 die IC₅₀ schlechter als bei pH 7,4 oder es gab keinen nachweisbaren pH-Effekt.

Beispiel 7**Anti-Tumor-Effekt von Thioplatin auf menschliche Xenotransplata**

Es wird auf Fig. 4 verwiesen.

Menschliche H10-Zellen eines kleinzelligen Lungenkarzinoms (A) oder SW707-Zellen eines Kolorektalkarzinoms (B) wurden subcutan in Nu/Nu-Swiss-Mäuse injiziert und 12 Tage später, wenn die Tumoren einen Durchmesser von 8-10 mm erreicht hatten, erhielten 5 Mäuse eine einzelne i.p. Injektion von entweder 10 % Tween 80 (Sternchen; = Kontrolle), 10 mg/kg Cisplatin (Dreiecke) oder 10 mg/Kg Thioplatin gelöst auf eine Konzentration von 1 mg/ml in 10% Tween 80 (Quadrat). Die Tumogrößen wurden in zwei Richtungen bestimmt und das relative Tumorwachstum wurde berechnet. Die Mittelwerte sind in Fig. 4 angegeben.

(C): Mittlere Körpergewichte der Gruppe mit kleinzelligen Lungenkarzinom. Die Standardabweichungen waren kleiner als 3%.

Aus Fig. 4 ist zu entnehmen, daß Cis-Platin bei H10-Zellen wirksam war, während beim Kolorektalkarzinom (SW707) sogar bei einer Dosis von 10 mg/kg keine Wirkung eintrat. In derselben Dosierung war Thioplatin bei beiden Krebsarten wirksam. Die mittlere Tumogröße der Thioplatin-behandelten Gruppe war kleiner als die der Cis-Platin-behandelten Gruppe. Mit Thioplatin ging die Tumogröße beim kleinzelligen Lungenkrebs auf 23% der Kontrollgruppe zurück (d.h. eine Verkleinerung auf ca. 1/4 der Kontrolle), während mit Cis-Platin nur eine Halbierung

der Tumorgröße im Vergleich zur Kontrolle erreicht werden konnte (Fig. 4A). Im Fall von Kolorektal-Krebs zeigte Cis-Platin keinen Effekt, während das Tumorwachstum durch Thioplatin verhindert werden konnte (Fig. 4B).

Der Gewichtsverlust ist eine grobe Abschätzung der toxischen Nebenwirkungen. Während die Cis-Platin-behandelten Tiere einen Verlust von 12% und 13% an den Tagen 3 und 6 nach der Behandlung hatten, wurde in der Thioplatin-Gruppe kein Gewichtsverlust festgestellt (Fig. 4C).

Beispiel 8

Untersuchung der Toxizität auf Nieren und Dünndarm

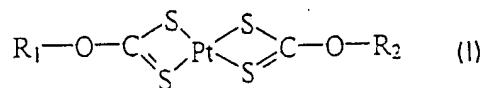
Es wird auf Fig. 5 verwiesen.

Swiss-Mäuse erhielten i.p. entweder 15 mg/kg Cisplatin (A,C) oder 20 mg/kg Thioplatin (B,D). Vier Tage später wurden histologische Schnitte von Dünndarm (A,B) und Nieren (C,D) angefertigt und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

In den Cis-Platin-behandelten Tieren zeigten die Nieren schwere Degeneration und Vakuolisierung der Tubuli (Fig. 5C). Die Struktur des Dünndarms ist größtenteils zerstört und es können in der Lamina propria (Fig. 5A) große Infiltrate gesehen werden. Im Gegensatz dazu, lässt die Behandlung mit einer hohen Dosis von 10 mg/kg Thioplatin die Struktur der Nieren (Fig. 5D) und des Dünndarms (Fig. 5B) unberührt.

PATENTANSPRÜCHE

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polyzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können.

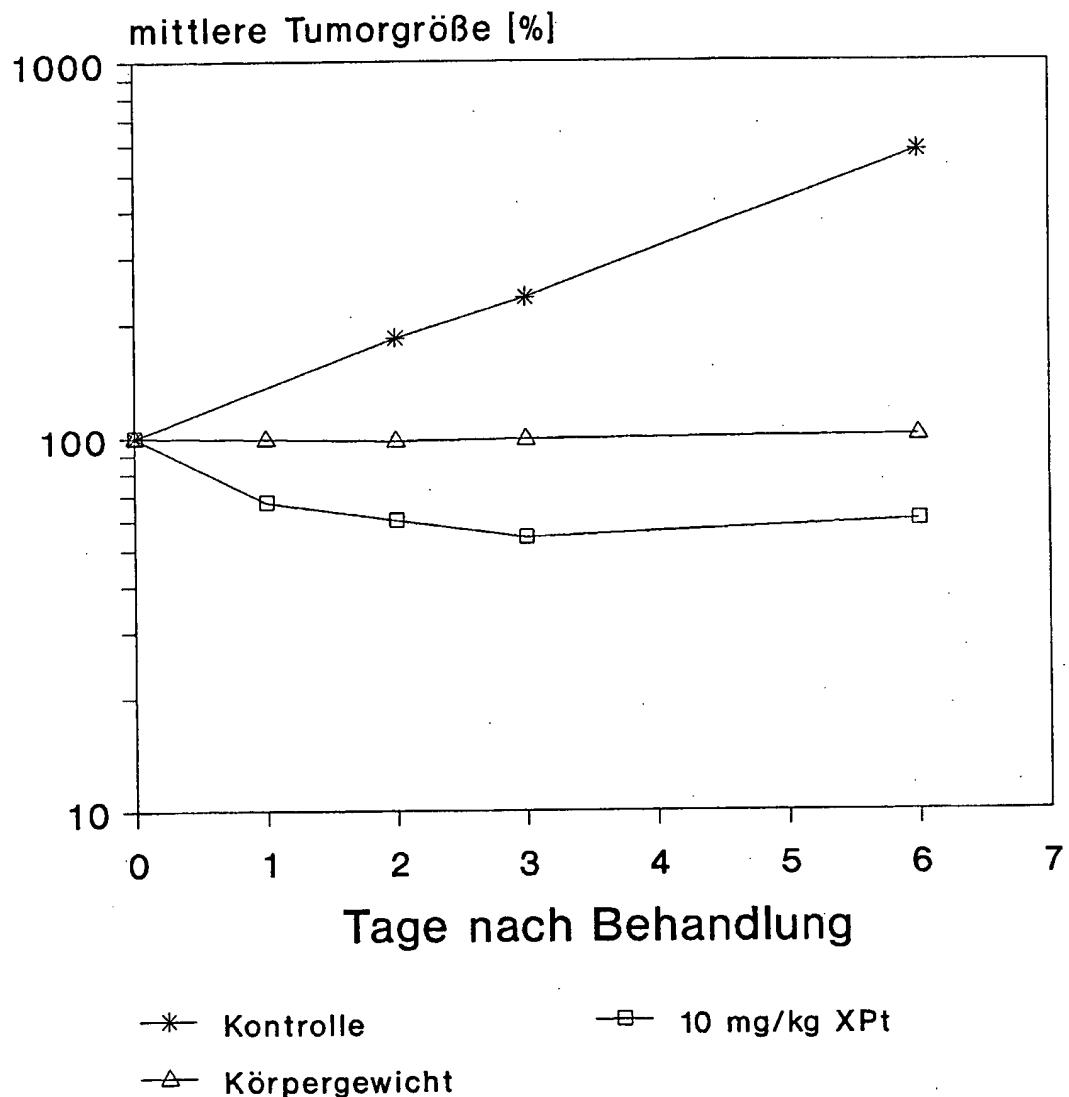
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin in der Verbindung der Formel (I) R_1 und R_2 jeweils für einen geraden C_{1-14} -Alkylrest oder einen C_{3-14} -Cycloalkylrest stehen.
- 3) Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, worin in der Verbindung der Formel (I) R_1 und R_2 jeweils für CH_3CH_2 stehen.

- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verbindung der Formel (I) Dimethylxanthogenat-platin (II)-Komplex oder Diethylxanthogenat-platin (II)-Komplex ist.
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-4, umfassend zusätzlich eine immunsuppressive Verbindung ausgewählt aus Cyclosporin, Rapamycin, 15-Desoxyspergualin, OKT3 und Azathioprin.
- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-4, umfassend zusätzlich Zytokine, Interferon oder weitere Zytostatika.
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-6 bereitgestellt in einer Dosis-Einheits-Form zur Verabreichung an einen Säuger, der eine Behandlung mit einem Antikrebsmittel benötigt.
- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1-7 umfassend weiter einen pharmazeutisch verträglichen inerten Träger oder ein Verdünnungsmittel.
- 9) Verwendung eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 1-8 zur Behandlung einer Krebserkrankung.
- 10) Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Krebserkrankung das kleinzelige Bronchialkarzinom oder Kolorektal-Karzinom ist.
- 11) Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung gemäß Formel (I) mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel

vermischt wird.

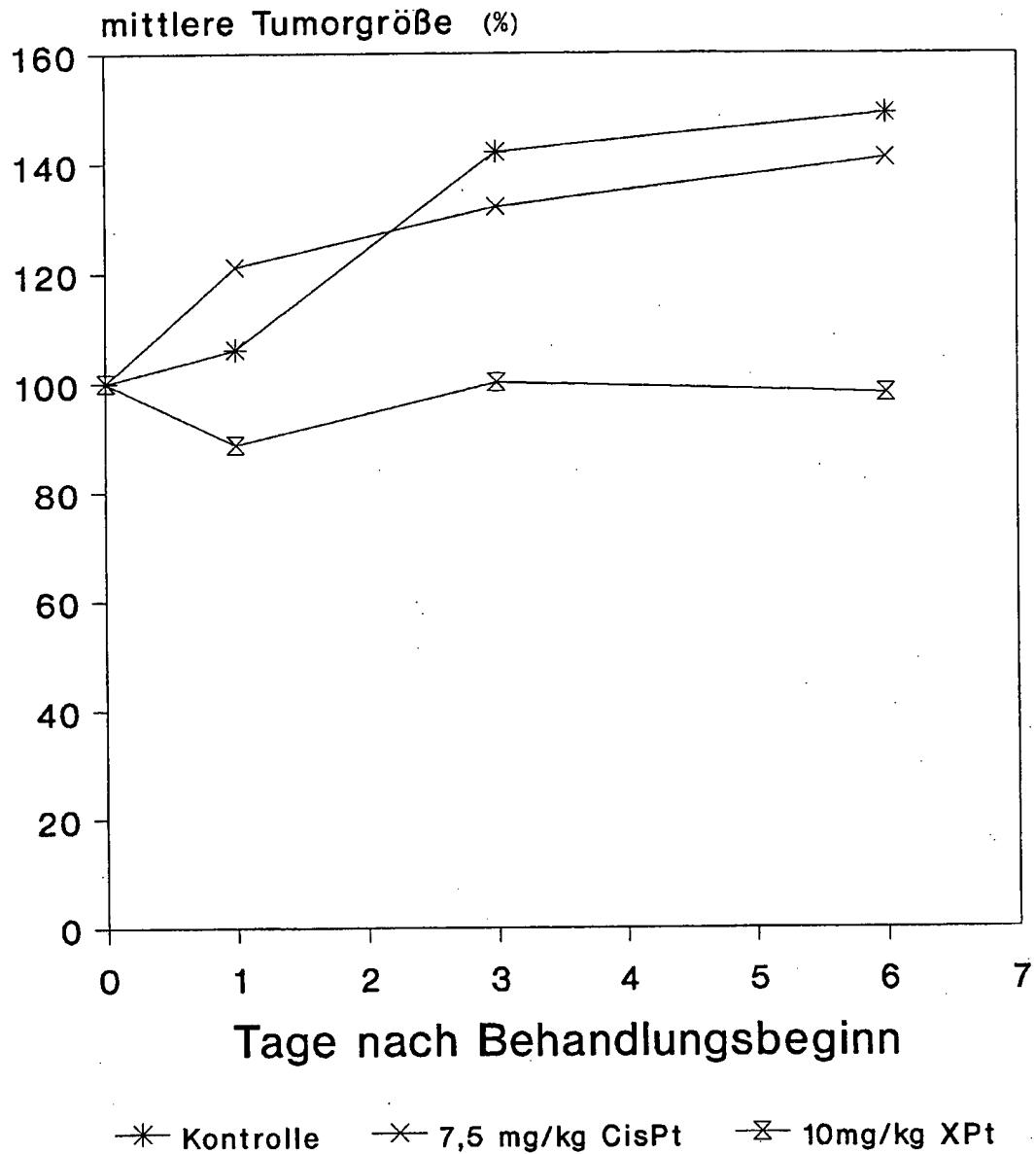
SCLC

XPt Behandlung



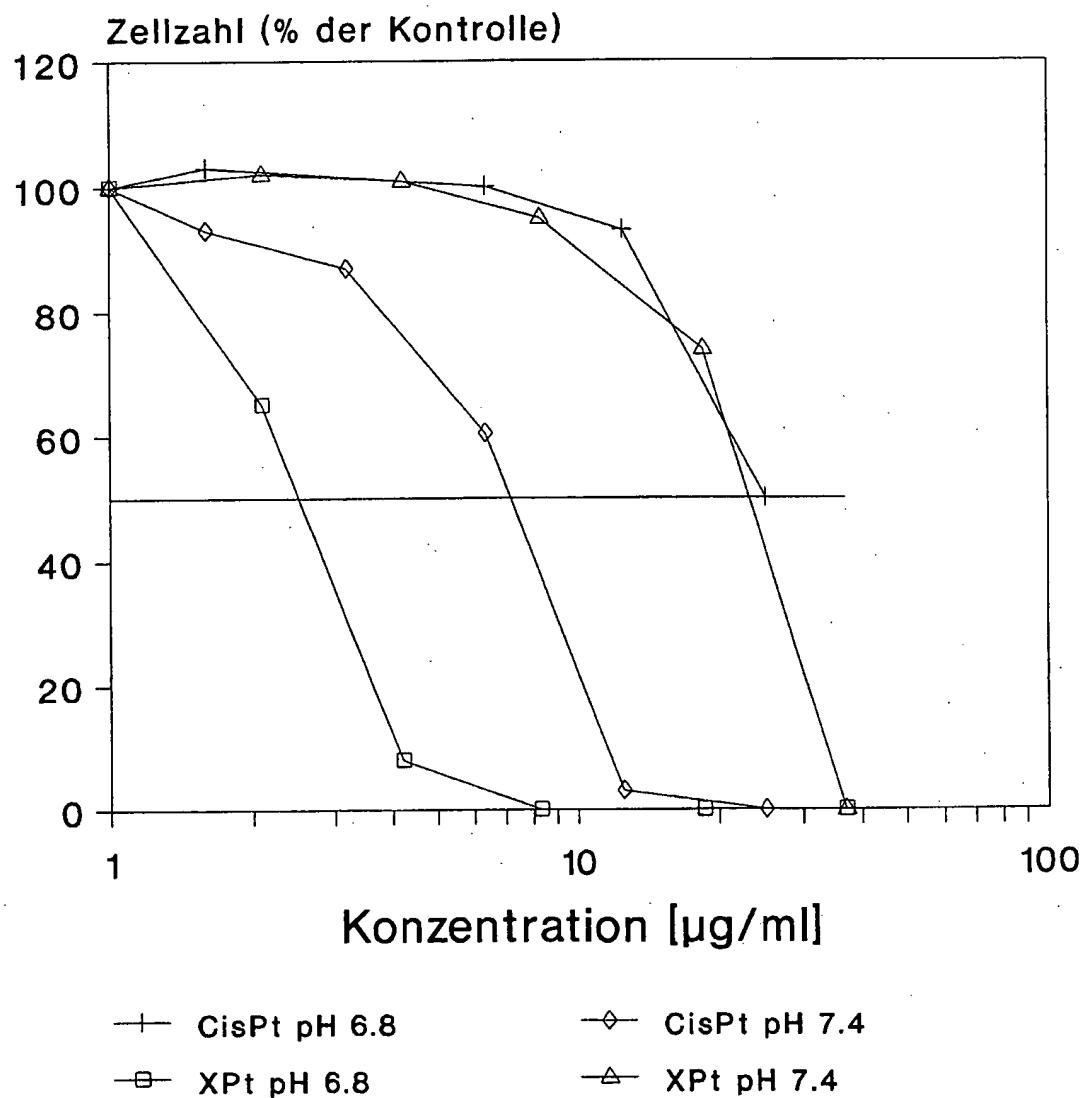
Figur 1

SW 707

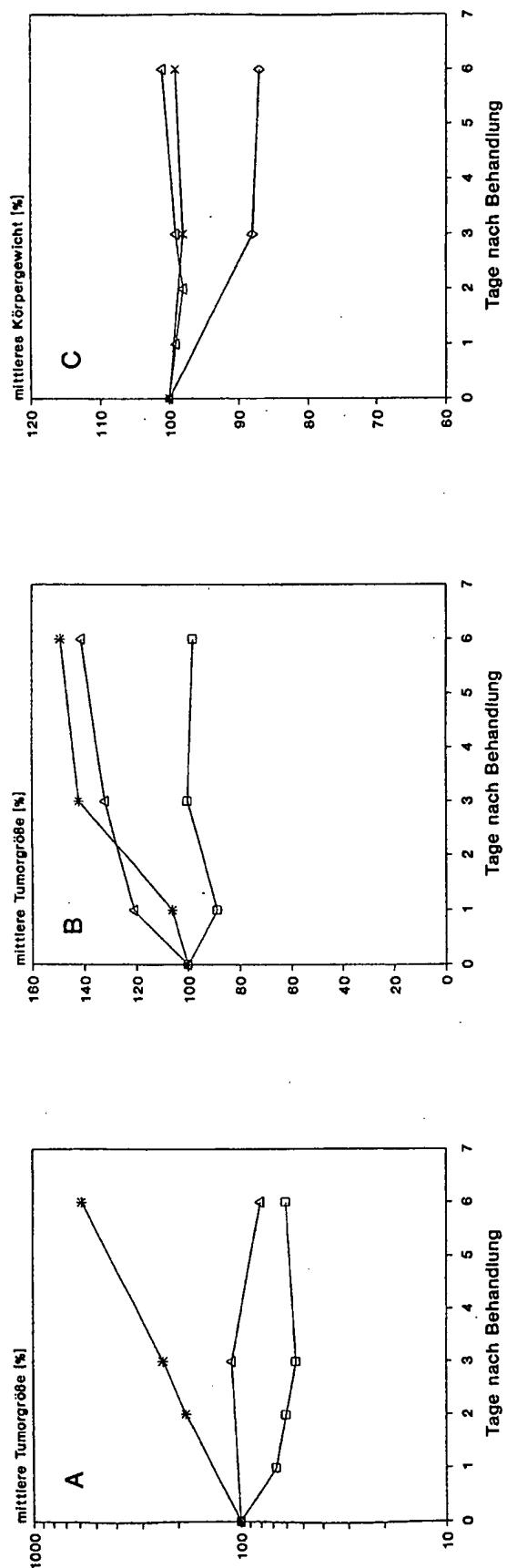


Figur 2

XPt/CisPt pH-Abhängigkeit

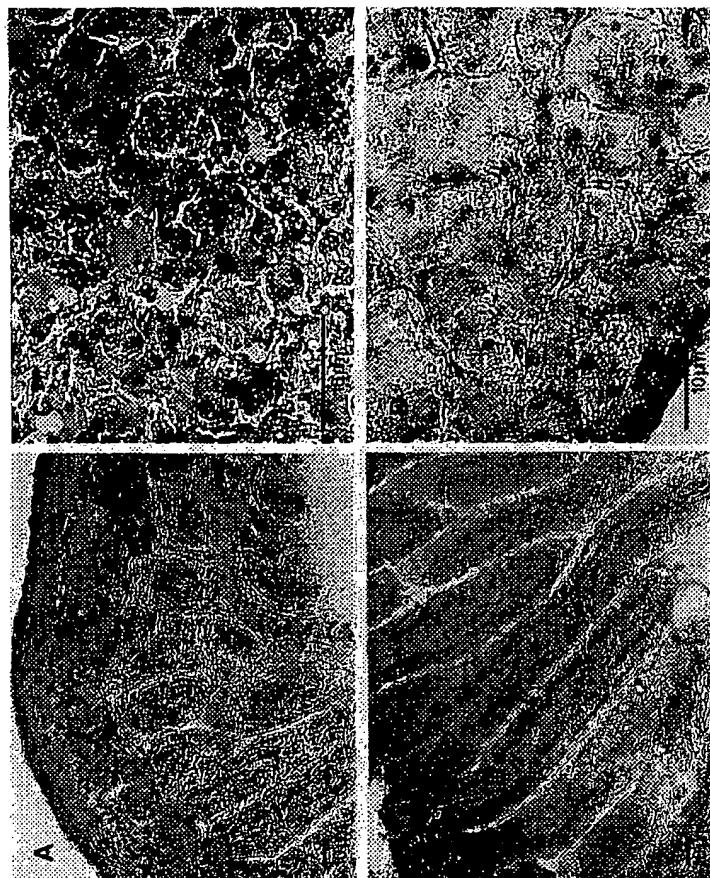


Figur 3



Figur 4

5/5



Figur 5



- PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/28		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/10543
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. März 2000 (02.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/02656			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. August 1999 (25.08.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 38 547.1 25. August 1998 (25.08.98) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE). RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 305, D-69120 Heidelberg (DE).			(72) Erfinder; und
(73) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): AMTMANN, Eberhard [DE/DE]; Mozartstrasse 29, D-69121 Heidelberg (DE). SCHILLING, Gerhard [DE/DE]; Domhofgasse 1, D-68526 Ladenburg (DE).			(74) Anwalt: SCHÜSSLER, Andrea; Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).
			(75) Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
			(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. August 2000 (10.08.00)

(54) Title: MEDICAMENT CONTAINING PLATINUM COMPLEX COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

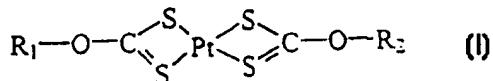
(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ENTHALTEND PLATINKOMPLEXVERBINDUNGEN SOWIE DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract

The invention relates to a medicament comprising a content of at least one compound of general formula (I), wherein R₁ and R₂, independent of one another, represent a straight or branched alkyl radical with 1 to 30 carbon atoms, a straight or branched alkenyl radical with 2 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkyl radical with 3 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkenyl radical with 4 to 30 carbon atoms, or a monocyclic or polycyclic aromatic radical with 6 to 30 carbon atoms, whereby these radicals can be optionally substituted by one or more substituents. The invention also relates to the use of the medicaments for immunosuppressive therapy and non-invasive tumor therapy.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der Arzneimittel zur immunsuppressiven Therapie und zur nicht-invasiven Tumortherapie.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/DE 99/02656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CRACIUNESCU, D. G. ET AL: "Dual in vivo pharmacological activities (antitrypanosomal and antitumor) of some new complexes of platinum(II) and platinum(IV)" AN. R. ACAD. FARM. (1992), 58(4), 529-49 , 1992, XP000910520 the whole document</p> <p>—</p> <p>OSA, TETSUO ET AL: "Synthesis and antitumor activity of cis-dichloroplatinum complexes coordinating nitrogen cyclic or sulfur compounds" CHEM. PHARM. BULL. (1986), 34(9), 3563-72 , XP000907123 abstract see combination N° 56 page 3563, paragraphs 1-3; tables 5,7,8</p> <p>—</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-4,7-11
X		1-4,7-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

19 May 2000

Date of mailing of the International search report

07/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/DE 99/02656

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MARCHESELLI, L. ET AL: "Synthesis, characterization and evaluation of biological activity of palladium (II) and platinum (II) complexes with dithiocarbamic acids and their derivatives as ligands" EUR. J. MED. CHEM. (1993), 28(4), 347-52 , 1993, XP000907110 the whole document ---	1-11
A	SINDELLARI, L. ET AL: "Dithiocarbamates as antagonists of cisplatin toxicity" INORG. CHIM. ACTA (1987), 137(1-2), 109-13 , 1987, XP000910510 the whole document ---	1-11
A	MITCHELL, KATHRYN A. ET AL: "Isolation, reactivity, and molecular structure of bis(2,2'-bipyridine)(.mu.-N-acetyl-L-cysteinato-S)diplatinum: model of the interaction of platinum with protein sulfur residues" INORG. CHEM. (1993), 32(12), 2608-9 , 1993, XP000910511 the whole document -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/02656

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CRACIUNESCU, D. G. ET AL: "Dual in vivo pharmacological activities (antitrypanosomal and antitumor) of some new complexes of platinum(II) and platinum(IV)" AN. R. ACAD. FARM. (1992), 58(4), 529-49 , 1992, XP000910520 das ganze Dokument	1-4,7-11
X	OSA, TETSUO ET AL: "Synthesis and antitumor activity of cis-dichloroplatinum complexes coordinating nitrogen cyclic or sulfur compounds" CHEM. PHARM. BULL. (1986), 34(9), 3563-72 , XP000907123 Zusammenfassung Siehe Verbindung N° 56 Seite 3563, Absätze 1-3; Tabellen 5,7,8	1-4,7-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere Bedeutung anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Anmeldedatum des Internationalen Recherchenberichts

19. Mai 2000

07/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäische Patentamt, P.B. 5018 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/02656

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	MARCHESELLI, L. ET AL: "Synthesis, characterization and evaluation of biological activity of palladium (II) and platinum (II) complexes with dithiocarbamic acids and their derivatives as ligands" EUR. J. MED. CHEM. (1993), 28(4), 347-52 , 1993, XP000907110 das ganze Dokument	1-11
A	SINDELLARI, L. ET AL: "Dithiocarbamates as antagonists of cisplatin toxicity" INORG. CHIM. ACTA (1987), 137(1-2), 109-13 , 1987, XP000910510 das ganze Dokument	1-11
A	MITCHELL, KATHRYN A. ET AL: "Isolation, reactivity, and molecular structure of bis(2,2'-bipyridine)(.mu.-N-acetyl-L-cysteinato-S)diplatinum: model of the interaction of platinum with protein sulfur residues" INORG. CHEM. (1993), 32(12), 2608-9 ,1993, XP000910511 das ganze Dokument	1-11

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.